

## Leczenie otępienia przy współistniejących schorzeniach internistycznych – wybrane zagadnienia

### Treatment of dementia coexisting with medical diseases – selected issues

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

Adres do korespondencji: Dr n. med. Alicja Klich-Rączka, Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel.: 12 424 88 00, faks: 12 424 88 54, e-mail: ala\_klich@o2.pl

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Celem poniższej pracy było przedstawienie dylematów związanych ze stosowaniem leków poprawiających funkcje poznawcze przy obecności innych schorzeń u ludzi starszych. Ze względu na powszechną w starości polipatologię otępienie, będące jednym z najistotniejszych problemów medycznych w tym okresie życia, rzadko występuje jako pojedyncze schorzenie – zwykle współistnieje z innymi chorobami. Leczenie otępienia jest zwykle połączone z terapią innych jednostek chorobowych, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem interakcji lekowych oraz działań niepożądanych. Dodatkowo ryzyko tych działań wzrasta z powodu zmian w farmakokinetyce wynikających z gorszej dystrybucji leków w organizmie oraz pogarszającej się z wiekiem wydolności wielonarządowej, czego konsekwencją może być upośledzony metabolizm i wydalanie leków. Spośród stosowanych w leczeniu otępienia inhibitorów acetylocholinesterazy interakcje najczęściej dotyczą donepezilu, co spowodowane jest jego metabolizmem w wątrobie przy udziale cytochromu P450, który równocześnie uczestniczy w metabolizmie wielu innych leków wykorzystywanych w terapii różnych schorzeń wieku starczego. Przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów acetylocholinesterazy są przede wszystkim: ciężka niewydolność wątroby, zespół chorego węzła zatokowego, zaburzenia rytmu i przewodnictwa, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, choroby powodujące utrudnienie odpływu moczu, napady drgawkowe, astma oskrzelowa/przewlekła obturacyjna choroba płuc. Działania niepożądane leków występują u kilku do kilkudziesięciu procent pacjentów, a u części z nich stanowią przeciwwskazania do kontynuowania terapii. Problem interakcji lekowych i działań niepożądanych jest często marginalizowany w leczeniu starszych pacjentów z otępieniem.

**Słowa kluczowe:** otępienie, starość, leki procognitywne, współistniejące schorzenia, działania niepożądane

#### Summary

The aim of this study is to present dilemmas associated with the use of drugs improving cognitive functions in the elderly with medical comorbidities. Considering high incidence of multiple pathology present in the elderly, dementia, being one of the most serious medical problems at this stage of life, rarely appears as an isolated condition and most often coexists with other diseases. Treatment of dementia is usually combined with therapy of other disease entities, thus inducing an increased risk of drug interactions and adverse effects. The risk of such phenomena increases further due to altered pharmacokinetics, resulting from worse distribution of drugs in the body and age-associated multi-organ failure, which in turn may lead to impaired metabolism and elimination of drugs. Among several acetylcholinesterase inhibitors used in the treatment of dementia, interactions concern most often donepezil, due to its hepatic metabolism involving the cytochrome P450, which also plays an important role in the metabolism of many other agents used in the management of other diseases affecting the elderly. Contraindications for the use of acetylcholinesterase inhibitors include mainly severe liver failure, sick sinus syndrome, arrhythmias and conduction disorders, active peptic ulcer within the stomach or duodenum, conditions hindering flow of urine, convulsions/seizures, and bronchial asthma or COPD. Adverse effects of medications concern a considerable proportion of patients, and for some of them this may be a contraindication for continuation of the therapy. Unfortunately, the issue of drug interactions and adverse effects is often underestimated in the treatment of elderly patients with dementia.

**Key words:** dementia, old age, procognitive drugs, coexisting diseases, adverse effects

## WSTĘP

**C**horowanie w starości cechuje się wieloma odrębnościami w porównaniu z chorowaniem we wcześniejszych okresach życia. Osoba starsza rzadko cierpi tylko na jedno schorzenie, rzadko też jego przebieg jest taki sam jak u młodszych pacjentów. Częściej obserwuje się nietypowy obraz kliniczny różnych jednostek chorobowych, ponadto występują choroby i problemy medyczne typowe dla podeszłego wieku, takie jak otępienie, majaczenie, nietrzymanie zwieraczy, upadki. W tym okresie życia powszechna jest wielochorobowość współistniejąca ze zmianami inwolucyjnymi zachodzącymi w poszczególnych narządach i układach. W obrazie klinicznym widoczne są także skutki przebytych chorób i urazów oraz nakładanie się działań niepożądanych i interakcji leków, będących konsekwencją powszechnej w wieku podeszłym wielolekowości. W Polsce osoby w przedziale wiekowym 60-69 lat chorują średnio na 2,8 schorzenia, w wieku 70-79 lat na 3,5, a po 80. roku życia na 3,7 choroby<sup>(1)</sup>. W badaniu PolSenior, prowadzonym w latach 2007-2011 na reprezentatywnej populacji geriatrycznej, wykazano, że osoby starsze w naszym kraju zażywają przeciętnie 5,1 leku (w tym 4,1 to preparaty recepturowe), a osoby po 80. roku życia – 5,5 (w tym 4,0 stanowią preparaty na receptę)<sup>(2)</sup>. Ryzyko interakcji lekowych wzrasta wraz z liczbą przyjmowanych preparatów – przy 5 lekach wynosi średnio około 60%, przy 7 lekach – 80%<sup>(3)</sup>.

Otępienie jest schorzeniem, którego częstość występowania wyraźnie wzrasta z wiekiem. W całej populacji geriatrycznej występuje u około 10% osób, po 80. roku życia – u około 20%, a po 90. roku życia – aż u 33-50% osób<sup>(4)</sup>. W projekcie PolSenior, na podstawie badań przesiewowych, zaburzenia funkcji poznawczych podejrzewano u 21,1% osób w populacji po 65. roku życia, ze znacznym wzrostem ich częstości: od 10,6% w przedziale wiekowym 65-69 lat do 66,6% po 90. roku życia<sup>(5)</sup>. Ze względu na wspomnianą polipatologię otępienie rzadko występuje jako izolowany problem medyczny. Zwykle współistnieje z chorobami typowymi dla wieku podeszłego. Dominują wśród nich choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia odżywiania z zaburzeniami metabolicznymi, choroby narządu ruchu, układu oddechowego oraz nerek. W wielu przypadkach schorzenia te przebiegają z towarzyszącymi objawami depresyjnymi. W badaniach PolSenior w starszej populacji w naszym kraju nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 76% badanych, otyłość – u 32%, przewlekłą chorobę nerek – u 28%, choroby układu oddechowego – u 18%, cukrzycę – u 18%, a depresję – u 30% osób. Częste, typowe dla starości były również takie problemy medyczne, jak: towarzyszące powyższym schorzeniom zaburzenia wzroku (prawie 50%) i słuchu (blisko 30%), ból przewlekły (42%) oraz upadki (23%)<sup>(6-11)</sup>.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie problemu związanego ze stosowaniem leków poprawiających funkcje poznawcze przy równoczesnym występowaniu innych chorób i przy powszechnej w starości polifarmakoterapii.

## ZMIANY W FARMAKOKINETYCE W STAROŚCI – WPŁYW NA STOSOWANIE LEKÓW W OTĘPIENIU

W starości mimo zmian inwolucyjnych w przewodzie pokarmowym nie zmienia się w istotny sposób wchłanianie leków. Zmianie ulega natomiast ich dystrybucja, co jest spowodowane między innymi wzrostem proporcji tkanki tłuszczowej i spadkiem beztłuszczowej, zmniejszeniem zawartości wody w organizmie, a w konsekwencji – zmniejszeniem objętości osocza. Rezultatem jest spadek objętości dystrybucji dla leków hydrofilnych, a wzrost dla leków lipofilnych. Dodatkowym czynnikiem modyfikującym dystrybucję leków jest częsta w tym okresie życia hipoalbuminemia, która może prowadzić do zwiększenia wolnego stężenia leków wiążących się z białkami. W starości upośledzony jest także ich metabolizm w wątrobie, co może być przyczyną wydłużenia okresu półtrwania wielu preparatów, także stosowanych w leczeniu otępienia (leki poprawiające funkcje poznawcze, jak również neuroleptyki, antydepresanty, benzodiazepiny). Wiek starczy charakteryzuje się dodatkowo upośledzoną nerkową eliminacją leków, wynikającą ze zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, obniżenia liczby czynnych nefronów i postępującego z wiekiem obniżenia filtracji kłębuszkowej. Efektem tych zmian może być wzrost w surowicy stężenia leków i ich aktywnych metabolitów<sup>(12)</sup>.

W terapii otępienia w starości najistotniejszym problemem jest metabolizm leków w wątrobie z udziałem cytochromu P450, a zwłaszcza jego izoform – 3A4 oraz 2D6. Przy udziale cytochromu P450 metabolizowany jest donepezyl – najczęściej wykorzystywany w terapii otępienia inhibitor acetylocholinesterazy (AChE), jak również wiele innych leków stosowanych w leczeniu różnych schorzeń w geriatryi, takich jak:  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, chinidyna, statyny, warfaryna, niektóre antybiotyki, leki przeciwwgrzybicze, przeciwdepresyjne. Leki hamujące izoenzymy 3A4 oraz 2D6 hamują równocześnie metabolizm donepezilu (należą do nich m.in. fluoksetyna, erytromycyna, ketokonazol, chinidyna), powodując wzrost jego stężenia w surowicy i wydłużenie okresu półtrwania. Preparaty pobudzające te izoenzymy, do których zalicza się ryfampicynę, fenytoinę, karbamazepinę, a także alkohol, przyspieszają metabolizm donepezilu, co zmniejsza jego działanie.

Drugi ze stosowanych w Polsce inhibitorów acetylocholinesterazy – rywastygmina – jest w niewielkim stopniu metabolizowany przy udziale cytochromu P450, co zmniejsza ryzyko interakcji. Lek wiąże się z białkami osocza w około 40% i jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z moczem (>90% dawki).

U osób starszych z otępieniem, zwłaszcza w bardziej zaawansowanym okresie, należy szczególnie ostrożnie stosować leki. Wraz z wiekiem, nawet w przypadku braku współistniejących chorób nerek, fizjologicznie obniża się zdolność filtracji kłębuszkowej, co przy wydalaniu leku w formie metabolizowanej jedynie w niewielkim stopniu warunkuje konieczność redukcji dawki leku. Przy klirensie kreatyniny 40-60 ml/min,

obserwowanym często w późnym okresie życia, nawet bez jawnej klinicznie choroby nerek, zalecane jest zmniejszenie dawki do 10 mg/dobę<sup>(12)</sup>.

### **PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE**

Głównymi przeciwwskazaniami do leczenia preparatami z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy są przede wszystkim: ciężka niewydolność wątroby, bradykardia, zespół chorego węzła zatokowego, bloki przedsionkowo-komorowe, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy bądź predyspozycje do jej występowania, choroby powodujące utrudnienie odpływu z pęcherza moczowego, napady drgawkowe, a także astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występujące zarówno obecnie, jaki i w wywiadzie. Zalecane jest też unikanie łączenia tych leków z agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego. Inhibitory acetylocholinesterazy, podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

W geriatry ze względu na dość dużą częstość współistnienia powyższych schorzeń, przy równoczesnym znacznym rozpowszechnieniu otępienia i przy braku alternatywnych, poza leczeniem memantyną, form terapii, wszystkie przeciwwskazania należy traktować indywidualnie, wnikliwie rozważając w każdym przypadku korzyści wynikające z podjęcia leczenia otępienia lub rezygnacji z niego<sup>(13)</sup>.

Przeciwwskazaniami do terapii memantyną są ciężka niewydolność nerek i jednoczesne stosowanie innych preparatów będących antagonistami receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego, np. fenytoina, ketamina, dekstrometorfan). Memantyna nasila działanie leków cholinolitycznych, osłabia działanie neuroleptyków i barbituranów, może modyfikować działanie preparatów zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych<sup>(14)</sup>.

### **RYZIKO NIEPOMYŚLNYCH ZDARZEŃ PRZY STOSOWANIU LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE**

Z jednej strony wskazania do terapii IChE w leczeniu choroby Alzheimera (w łagodnym i umiarkowanym stopniu jej zaawansowania) są jednoznaczne, z drugiej zaś liczne przeciwwskazania u starszego pacjenta z wielochorobowością stawiają lekarza przed wyborem – częstym w geriatry – mniejszego zła. W przypadku gdy przeciwwskazania są niejednoznaczne, dyskusyjne, a chory wymaga terapii poprawiającej funkcje poznawcze, należy ostrożnie podjąć próbę leczenia. Problem musi być jednak każdorazowo rozważony indywidualnie. W wielu przypadkach oznacza to, mimo wskazań do leczenia, konieczność rezygnacji z terapii IChE – należy ją przerwać ze względu na istotne działania niepożądane leków poprawiających funkcje poznawcze.

W badaniach Gilla i wsp. w obserwacji prawie 20 tysięcy osób, u których stosowano IChE, wykazano istotnie częstsze

hospitalizacje po omdleniu (31,5% vs 18,6%), hospitalizacje z powodu bradykardii (6,9% vs 4,4%), konieczność implantacji kardiostymulatora (4,7% vs 3,3%), a także złamanie nasady bliższej kości udowej (22,4% vs 19,8%) w porównaniu z populacją bez tej terapii<sup>(15)</sup>.

Przy stosowaniu donepezylu ponad 6% pacjentów przerywa terapię z powodu działań niepożądanych, do których należą przede wszystkim: bezsenność, szczególnie gdy lek podawany jest wieczorem, bradykardia, drgawki, nietrzymanie moczu, wysypki skórne. Wykazano, że bardzo wyraźny wzrost ryzyka objawów pozapiramidowych powoduje zwłaszcza skojarzenie donepezylu z risperidonem, a także donepezylu z tiaprydem<sup>(16)</sup>. Metaanaliza badań retrospektywnych i prospektywnych, porównująca częstość działań niepożądanych przy stosowaniu różnych leków z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy, dowiodła, że mimo podkreślanego ryzyka interakcji donepezylu na skutek metabolizmu z udziałem cytochromu P450 działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, układu krążenia oraz nerwowego występują jednak rzadziej przy stosowaniu tego leku w porównaniu z doustną formą rywastygminy i galantaminą<sup>(17)</sup>.

Do najczęściej obserwowanych efektów ubocznych memantyny należą: pobudzenie, bezsenność lub nadmierna senność, bóle głowy, nietrzymanie moczu, zmniejszenie napięcia mięśniowego<sup>(14)</sup>.

### **STOSOWANIE LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE PRZY WSPÓLISTNIEJĄCYCH SCHORZENIACH KARDIOLOGICZNYCH**

Choroby układu sercowo-naczyniowego współistniejące z otępieniem należą do najczęstszych i najtrudniejszych problemów przy podejmowaniu decyzji o łączeniu terapii tych schorzeń lub ewentualnej rezygnacji z leczenia prokognitywnego.

Szczególnie utrudniające leczenie i obciążające dla pacjenta jest współwystępowanie z otępieniem zaburzeń rytmu i/lub przewodnictwa. Włączenie inhibitorów acetylocholinesterazy może nasilić bradykardię (poprzez efekt cholinomimetyczny), zwiększyć ryzyko bloku przewodnictwa oraz groźnych dla życia zaburzeń rytmu. U chorych leczonych IChE częściej obserwuje się zasłabnięcia, upadki oraz omdlenia. Podkreśla się natomiast, że nie ma przeciwwskazań do stosowania tych leków u pacjentów z zaburzeniami rytmu i przewodnictwa zabezpieczonych implantacją kardiostymulatora.

W dużych kanadyjskich badaniach populacyjnych, obejmujących ponad 1,4 miliona osób powyżej 67. roku życia, w siedmioletniej obserwacji stwierdzono istotny wzrost ryzyka bradykardii oraz podwojenie ryzyka hospitalizacji z jej powodu wśród chorych przyjmujących preparaty IChE. Zwraca uwagę fakt, iż ponad 57% osób leczonych tymi lekami miało wznowioną terapię po hospitalizacji, co sugeruje, że sercowa toksyczność inhibitorów acetylocholinesterazy jest marginalizowana przez lekarzy<sup>(18)</sup>.

Preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych oraz zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia

obciążone są zwiększonym ryzykiem wydłużania odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, co z kolei wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym także *torsades de pointes*<sup>(19)</sup>. W badaniach klinicznych nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce digoksyny ani IACHe, jak również podwyższenia ryzyka bradykardii przy równoczesnym ich podawaniu, ale inne obserwacje sugerują potencjalny związek bradykardii i jej skutków ze stosowaniem wszystkich IACHe w połączeniu z preparatami naparstnicy. Ostrożność w łączeniu tych leków zaleca się zwłaszcza u najstarszych chorych i przy współwystępowaniu innych schorzeń<sup>(20)</sup>.

Badania kliniczne nie potwierdziły zmian parametrów życiowych lub badań laboratoryjnych przy jednoczesnym stosowaniu IACHe z warfaryną, wobec czego mogą być one bezpiecznie podawane łącznie, bez konieczności zmiany ich dawki. Ryzyko interakcji i wzrost ryzyka krwawień obserwowano z kolei przy połączeniu warfaryny z memantyną, inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz z kwetiapiną, co wskazuje na konieczność częstszego monitorowania wskaźnika INR przy kojarzeniu powyższej terapii<sup>(21)</sup>.

Choroba niedokrwienna serca, zwłaszcza powikłana niewydolnością serca, wiąże się także z niewydolnością wielonarządową, co oznacza gorszy metabolizm leków stosowanych w otępieniu. W efekcie pozostaje do rozważenia w tych schorzeniach, szczególnie u osób w zaawansowanym wieku, redukcja dawki preparatów poprawiających funkcje poznawcze. W terapii nadciśnienia tętniczego należy pamiętać, że memantyna podawana jednocześnie z hydrochlorotiazylem (oraz z wszystkimi preparatami złożonymi zawierającymi hydrochlorotiazyl) zmniejsza jego biodostępność o 20%, co może być przyczyną gorszej kontroli ciśnienia tętniczego<sup>(13)</sup>.

#### STOSOWANIE LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE PRZY WSPÓLISTNIEJĄCYCH CHOROBAH UKŁADU ODDECHOWEGO

Inhibitory acetylocholinesterazy mogą być podawane w bezpieczny sposób równocześnie z teofiliną, bez konieczności modyfikacji dawki. Podkreśla się przy tym, że leki te mogą pogorszyć obturację dróg oddechowych ze względu na swój efekt procholinergiczny, a astma oskrzelowa i/lub POChP należą do najczęstszych przeciwwskazań do wdrożenia terapii IACHe. Przeciwwagą dla tych zaleceń stanowią badania Stephensona, który w siedmioletniej obserwacji, w grupie 266 840 osób z POChP powyżej 66. roku życia (wśród których 17% badanych miało współistniejące otępienie i było leczonych IACHe), wykazał podobne ryzyko wystąpienia niepożądanych efektów płucnych zarówno w grupie leczonych IACHe, jak u tych, u których terapii nie wdrożono<sup>(22)</sup>. Wraz z progresją objawów otępienia, przy współistnieniu astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, istotnym problemem staje się – przy braku współpracy ze strony chorego – leczenie preparatami wziewnymi.

W zaawansowanym etapie choroby często zachodzi konieczność rezygnacji z tej formy terapii i ewentualnego podawania leków w formie nebulizacji.

W leczeniu zapalenia płuc, które współwystępuje z otępieniem, zaleca się unikanie stosowania klarytromycyny, ponieważ jest ona silnym inhibitorem izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Pacjenci przyjmujący ją łącznie z IACHe narażeni są na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca (bradykardia i omdlenia). W badaniach nie obserwowano zwiększonego ryzyka powyższych objawów przy stosowaniu chinolonów oraz cefalosporyn<sup>(23)</sup>.

#### STOSOWANIE LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE W CHOROBAH PRZEWODU POKARMOWEGO

Inhibitory acetylocholinesterazy nasilają sekrecję soku żołądkowego, zwiększając ryzyko rozwoju choroby wrzodowej, a przy już istniejącym procesie chorobowym mogą spowodować zaostrzenie dolegliwości, a także krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na znaczne rozpowszechnienie choroby wrzodowej w populacji ludzi starszych rozpoznanie schorzenia, często bez weryfikacji gastroscopowej, jedynie na podstawie wywiadu, należy traktować jako przeciwwskazanie względne do stosowania IACHe. Jednakże bezpieczniejszym i bardziej zalecanym sposobem terapii otępienia przy współistnieniu obu schorzeń jest stosowanie transdermalnej formy rywastygminy bądź leczenie memantyną<sup>(13)</sup>.

#### STOSOWANIE LEKÓW POPRAWIAJĄCYCH FUNKCJE POZNAWCZE W NIEWYDOLNOŚCI NEREK I WĄTROBY

Choroba nerek nie wpływa w istotny sposób na klirens inhibitorów acetylocholinesterazy, można zatem stosować podobny schemat dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się natomiast szczególną ostrożność przy stosowaniu memantyny, redukcję jej dawki przy pogarszającej się filtracji kłębkowej, a w zaawansowanej chorobie nerek odstępnie od tej formy terapii ze względu na podkreślane wcześniej wydalenie leku z moczem w niezmetylizowanej formie. Dawkę memantyny należy zmniejszyć w zakażeniach układu moczowego oraz w kwasicy kanalikowo-nerkowej z powodu obniżenia w tych schorzeniach klirensu memantyny. Schorzenia te mogą przyczynić się do wzrostu stężenia w osoczu leków, które wydalone są przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów (cymetydyna, ranitydyna, prokinamid)<sup>(13)</sup>.

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby dawki leków należy zwiększać zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Nie ma danych dotyczących stosowania IACHe u chorych z ciężką niewydolnością wątroby. Z uwagi na wątrobowy metabolizm tych preparatów zasadne jest zrezygnowanie w tym przypadku z terapii otępienia, zarówno preparatami IACHe, jak i memantyną<sup>(14)</sup>.



## PODSUMOWANIE

W terapii otępienia u ludzi starszych konieczne jest uwzględnienie pogarszającej się wydolności wielonarządowej oraz współistniejących schorzeń internistycznych, które w wielu przypadkach mogą stanowić przeciwwskazania do wdrożenia leczenia lub wskazania do jego przerwania. Leczenie otępienia należy bardzo uważnie monitorować, ponieważ u ludzi w podeszłym wieku ryzyko interakcji lekowych i działań niepożądanych jest większe niż u młodszych pacjentów. Szczególnej uwagi wymagają zwłaszcza chorzy ze współwystępującymi schorzeniami kardiologicznymi, ze skłonnością do bradykardii, leczeni równocześnie innymi preparatami zwalniającymi częstość rytmu serca. Wskazana jest u tych pacjentów częstsza kontrola spoczynkowego zapisu rytmu serca w obrazie elektrokardiograficznym, a w razie potrzeby całodobowe monitorowanie pracy serca metodą Holtera. U chorych w starszym wieku przyjmujących równocześnie leki hipotensyjne powinno się częściej dokonywać oceny zagrożenia upadkami poprzez badania próby ortostatycznej.

Warto podkreślić, że bardzo istotną rolę w poprawie stanu funkcji poznawczych w otępieniu odgrywa także właściwe leczenie współistniejących schorzeń internistycznych poprzez utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi w cukrzycy, optymalizację terapii nadciśnienia tętniczego krwi, wyrównanie hipoksemii w niedotlenieniu w POChP, uzupełnienie niedoboru płynów i elektrolitów w odwodnieniu oraz leczenie towarzyszących infekcji, zwłaszcza zakażeń dróg moczowych i zapaleń płuc.

Ryzyko interakcji lekowych i działań niepożądanych rośnie wraz z liczbą leków, chorób towarzyszących i pogarszającym się z wiekiem funkcjonowaniem narządów, a problem ten jest często lekceważony w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

- Główny Urząd Statystyczny: Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2011.
- Rajska-Neumann A., Wieczorowska-Tobis K., Mossakowska M. i wsp.: Farmakoterapia u osób starszych w Polsce. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Fulton M.M., Allen E.R.: Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2005; 17: 123-132.
- Klich-Rączka A., Siuda J., Piotrowicz K. i wsp.: Zaburzenia funkcji poznawczych u osób w starszym wieku. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- McKhann M., Knopman D., Chertkow H. i wsp.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263-269.
- Zdrojewski T., Więcek A., Grodzicki T. i wsp.: Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Chudek J., Wieczorowska-Tobis K., Zejda J. i wsp.: Częstość występowania przewlekłej choroby nerek u osób w wieku podeszłym w Polsce. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Januszkiewicz-Caulier J., Mossakowska M., Zdrojewski T. i wsp.: Cukrzyca i jej powikłania w podeszłym wieku. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Skalska A., Wizner B., Klich-Rączka A. i wsp.: Upadki i ich następstwa w populacji osób starszych w Polsce. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Piotrowicz K., Gryglewska B., Skalska A. i wsp.: Choroby układu oddechowego u osób w wieku podeszłym. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Broczek K., Mossakowska M., Szybalska A. i wsp.: Występowanie objawów depresyjnych u osób starszych. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.): Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
- Gryglewska G.: Choroba niedokrwienności serca. W: Grodzicki T., Kocemba J., Skalska A. (red.): Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Via Medica, Gdańsk 2006.
- Sobów T.: Praktyczna psychogeriatrics. Rozpoznawanie i postępowanie w zaburzeniach psychicznych u chorych w wieku podeszłym. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2010.
- Hermann N., Li A., Lancôt K.: Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 787-800.
- Gill S.S., Anderson G.M., Fischer H.D. i wsp.: Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 867-873.
- Rungsanpanya T., Muangpaisan W., Praditsuan R.: Clinical practice with antidementia drugs in a geriatric clinic. *J. Med. Assoc. Thai.* 2012; 95: 1081-1089.
- Lockhart I.A., Mitchell S.A., Kelly S.: Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009; 28: 389-403.
- Park-Wyllie L., Mamdani M., Li P. i wsp.: Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000157.
- Lindström E., Farde L., Eberhard J., Haverkamp W.: QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005; 8: 615-629.
- Tavassoli N., Sommet A., Lapeyre-Mestre M. i wsp.: Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* 2007; 30: 1063-1071.

21. Tiseo P., Foley K., Friedhoff L.: The effect of multiple doses of donepezil HCl on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 46 suppl. 1: 45-50.
22. Stephenson A., Seitz D., Fischer H. i wsp.: Cholinesterase inhibitors and adverse pulmonary events in older people with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant dementia: a population-based, cohort study. *Drugs Aging* 2012; 29: 213-223.
23. Hutson J., Fischer H., Wang X. i wsp.: Use of clarithromycin and adverse cardiovascular events among older patients receiving donepezil: a population-based, nested case-control study. *Drugs Aging* 2012; 29: 205-211.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocście. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.